

폐외증상을 동반한 호흡기세포융합바이러스 감염 1예

정재호 · 김윤겸 · 최희정

계명대학교 의과대학 소아과학교실

Respiratory Syncytial Virus Infection Complicated by Extrapulmonary Manifestations

Jae Ho Jung, Yun Kyum Kim, Hee Joung Choi

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, the Republic of Korea

Respiratory syncytial virus (RSV) typically causes lower respiratory tract infections in children, and most patients recover successfully. However, some infants and young children can have a severe course of disease with respiratory failure, and extrapulmonary manifestations can occur in severe RSV disease. We report one case of severe RSV bronchiolitis complicated with acute myocarditis, fulminant hepatic failure, and disseminated intravascular coagulation.

Key Words: Respiratory syncytial viruses; Myocarditis; Liver failure

서론

호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus [RSV])는 *Paramyxoviridae*과, *Pneumovirinae*아과, *Pneumovirus*에 속하는 RNA 바이러스로 1956년에 발견되었다¹⁾. 상기도와 하기도 감염 증상을 모두 보일 수 있으나, 영유아에서는 하기도 감염인 모세기관지염과 폐렴을 주로 일으킨다¹⁾. 대부분의 경우, 미열을 동반한 기침, 콧물, 약한 천명 등의 증상을 보인 후, 1-2주 이내에 자연적으로 회복된다²⁾. 그러나 일부 환자에서는 인공호흡기 치료가 필요하거나 사망에 이를 정도로 심각한 경과를 보이기

도 하여, 중환자실에 호흡부전으로 입원하는 가장 흔한 원인 바이러스로 알려져 있다³⁾. 심한 호흡기 증상을 보이는 RSV 감염의 경우에 폐외증상(extrapulmonary manifestation)이 드물지 않게 동반될 수 있다^{2,3)}. 폐외증상은 주로 뇌, 심장, 간을 침범하여 무호흡과 경련, 심부전이나 다양한 종류의 부정맥, 간 기능부전, 항이노호르몬 분비 이상에 따른 저나트륨혈증 등이 나타날 수 있다³⁾.

저자들은 기계 환기를 필요로 하는 모세기관지염과 함께 급성 심근염, 전격성 간 기능부전을 보인 심한 RSV 감염 환아를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

생후 9개월 된 여아가 9일간의 기침과 내원 당일 발생한 40℃의 발열을 주소로 본원 응급실을 통해 입원하였다. 환아는 쌍생아로 재태 연령 33주 6일, 출생 체중 1,950 g으로 제왕절개로 출생하였고, 생후 2주경 십이지장협착으

접수: 2017년 7월 19일

수정: 2017년 9월 13일

승인: 2017년 9월 25일

책임저자: 최희정

계명대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 053)250-7524, Fax: 053)250-7783

E-mail: joung756@dsmc.or.kr

로 십이지장절개술을 시행 받았다. 오른쪽 폐 형성 저하증과 완전 기관륵을 동반한 말초 기관협착(right pulmonary hypoplasia and distal tracheal stenosis with complete tracheal ring)을 가지고 있어 흉부 X-선 사진에서 좌 폐와 우 폐의 팽창 차이를 보였고(Fig. 1A), 단일광자방출컴퓨터단층촬영(single photon emission computed tomography)에서 좌 폐와 우 폐의 관류비는 80:20이었다. 생후 1개월경 시행한 심초음파검사서 심방중격결손과 동맥관개존증으로 진단되었고, 심기능은 정상이었다. 환아는 과거에 3차례의 모세기관지염 및 폐렴으로 본원에 입원하였었다.

응급실 도착 당시 활력징후에서 혈압 85/50 mm Hg, 맥박 수 185회/분, 호흡 수 70회/분, 체온 39.6℃, 경피 산소포화도 78%였다. 환아는 매우 처져 있었고, 입술 주위의 청색증, 코 별령거림과 심한 흉곽 함몰을 보였으며, 전 폐야에 호흡음이 감소되어 있었고 수포음과 심한 천명이 들렸다. 모세혈 가스분석검사서 pH 6.97, 이산화탄소 분압 85 mm Hg, 중탄산염 18.7 mmol/L였고, 말초혈액검사에서 혈색소 10.1 g/dL, 백혈구 수 33,140/mm³ (호중구 64.6%), 혈소판 330,000/mm³, C-반응단백 0.08 mg/dL, 젖산염 6.8 mmol/L였다. 심장 효소 수치인 N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) 35,000 pg/mL 이상, troponin I 0.54 ng/mL로 상승되어 있었고, 간 기능 수치인 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase [AST]) 698 IU/L, 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase [ALT]) 836 IU/L로 상승을 보였으나, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈은 0.13 mg/dL와 0.07 mg/dL로 정상이었다. 응고 기능검사서 프로트롬빈시간(prothrombin time [PT]) 26.3초(국제표준화비

율[international normalized ratio, INR], 2.37), 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time [aPTT]) 48.8초, fibrinogen 148.4 mg/dL, antithrombin III 80%, D-dimer 3.86 µg/mL로 응고 장애를 보였다. 혈액과 소변의 세균 배양검사는 음성이었고, 비인두 분비물을 이용한 호흡기 바이러스 역전사효소중합효소연쇄반응검사서 RSV A형 양성을 보였다.

입원 후 산소 공급, 정맥 수액 투여 및 기관지 확장제 흡입 치료를 시작하였으나 흉부 함몰이 심하고, 호흡음이 더 감소되었으며, 모세혈 가스분석검사서 pH 7.06, 이산화탄소 분압 75 mm Hg, 중탄산염 20.4 mmol/L로 호흡부전이 지속되어 기관삽관을 통한 기계호흡 보조를 시작하였다. 흉부 X-선 사진에서 양측 폐의 과팽창과 우측 폐문부의 염증 소견이 관찰되었다(Fig. 1B). 응고 기능 장애에 대해서 vitamin K를 투여하였고, 신전 동결 혈장을 수혈하였다. NT-proBNP 상승으로 시행한 심초음파검사서 이전의 심방중격결손과 동맥관개존증은 없었고, 좌심실의 박출율 33.3% - 40.7%, 구획단축률 14.8% - 18.6%로 감소되어 있어, 급성 심근염으로 판단하고 면역글로불린 2 g/kg를 투여하였다.

입원 2일째, NT-proBNP 11,752 pg/mL, troponin I 0.374 ng/mL로 감소하였고, 심초음파검사서 좌심실 박출율 52.8%, 구획 단축률 25.8%로 호전을 보였다. 이후 퇴원 시까지 지속적으로 회복되었다(Fig. 2A). 하지만 PT 39.0초 (INR, 3.51), aPTT 49.4초, fibrinogen 68.3 mg/dL, antithrombin III 54%, D-dimer 75.75 µg/mL로 응고 장애는 더 나빠졌고, AST 6,924 IU/L, ALT 4,632 IU/L로 현저한 상승을 보였다. 전격성 간 기능부전에 동반된 과중성혈관 내 응고 소견으로 진단하고 vitamin K와 antithrombin

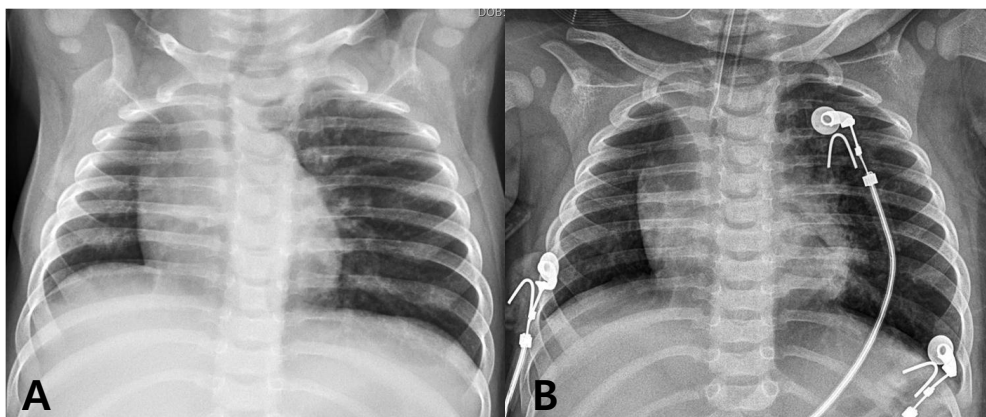


Fig. 1. (A) Chest X-ray before admission shows the disparity of inspiration between left and right lungs. (B) Chest X-ray at admission day shows hyperinflation in both lungs and haziness in left lung.

III를 투여하고 cryoprecipitate와 신선 동결 혈장 수혈을 지속하였다. 입원 3일째, AST 3,440 IU/L, ALT 4,000 IU/L로 감소되었으나 혈소판 $86,000/\text{mm}^3$, 암모니아 $1.01 \mu\text{g/mL}$, 총 빌리루빈 1.17 mg/dL , 직접 빌리루빈 1.0 mg/dL 로 간이식을 고려하였다. 하지만 간성 혼수 등의 신경 증상을 보이지 않았고, 제4병일 이후 빌리루빈 수치는 조금 더 상승을 보였으나 혈소판 수치, AST, ALT, 응고 기능검사는 지속적인 호전을 보였다(Fig. 2B).

호흡이 안정되어 입원 3일째 기관삽관을 제거하였고, 산소 공급과 기관지 확장제 흡입 치료를 지속하면서 호흡

음도 정상화되어 입원 13일째 퇴원하였다.

고찰

본 증례와 같이 심한 경과를 보이는 RSV 호흡기 감염일 경우에 폐외증상이 드물지 않게 동반될 수 있다. 1993년 Njoku와 Kliegman⁴⁾이 중환자실에 입원한 심한 RSV 감염 환아들에서 저체온과 무호흡을 동반한 ‘sepsis syndrome’을 보고한 이후 RSV의 폐외증상에 관심을 기울이게 되

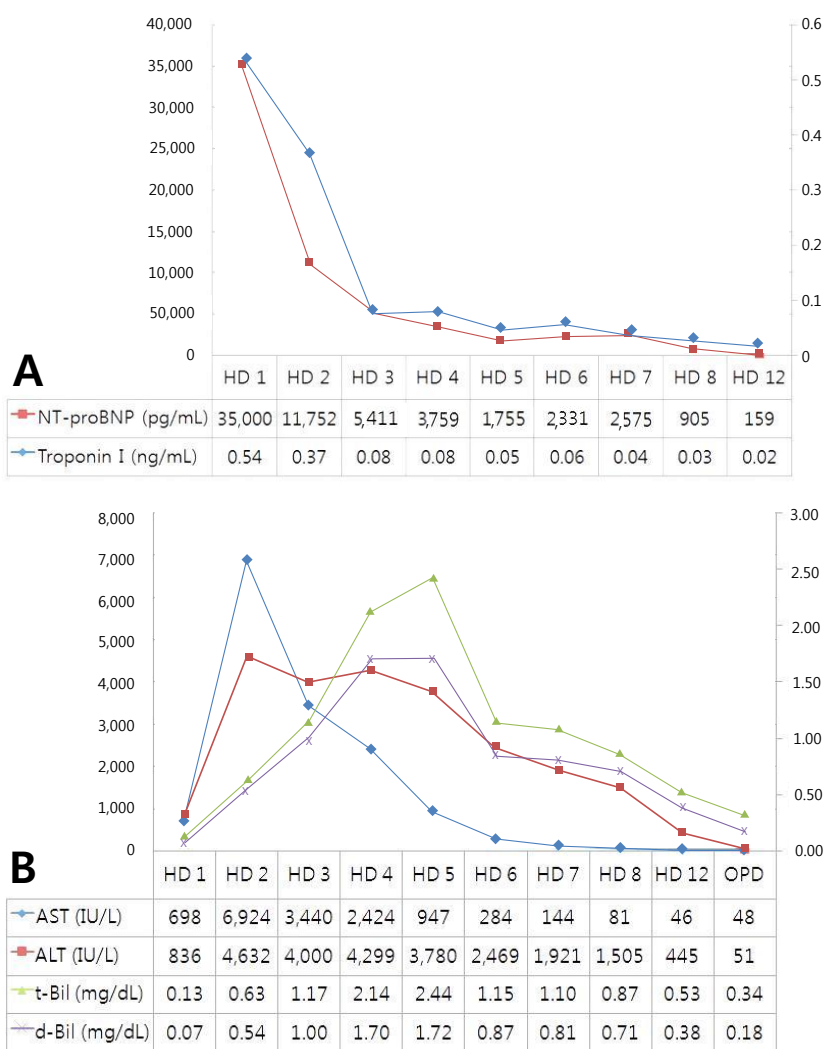


Fig. 2. (A) Cardiac enzymes including N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and troponin I rapidly decreased after intravenous immunoglobulin administration on admission day. **(B)** Liver enzymes including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (t-Bil), and direct bilirubin (d-Bil) peaked at admission day 2 to 5 and then gradually decreased. Abbreviations: HD, hospital day; OPD, outpatient department.

었다. Njoku와 Kliegman⁴⁾은 RSV 감염에 동반된 ‘sepsis syndrome’이 미숙아 병력을 가진 3개월 미만의 영아에서 주로 발생한다고 하였는데, 이는 심한 RSV 감염의 위험인자와 같다. 현재까지 알려진 심한 RSV 감염의 위험인자는 미숙아, 만성 폐질환, 저체중, 선천 심장병, 신경근 질환, 면역 결핍, 낮은 사회경제적 지위 등이 있다^{2,5)}.

폐외증상이 발생하는 기전은 RSV가 혈행성 전파를 통해 직접 장기에 손상을 주거나, 심한 폐질환에 동반된 호흡기 부전에 따른 이차적인 영향이거나, 혹은 RSV 호흡기 감염으로부터 유발된 면역 반응에 따른 염증매개체(T helper 1 and 2 cytokines, antiviral interferones, and chemokines)에 의한 것으로 알려져 있다⁶⁾. RSV 감염의 폐외증상은 주로 중추 신경계, 심혈관계, 내분비계, 간에 발생하고, 드물게는 피부나 결막 이상 소견, 체온 조절 장애, 혈액검사 이상 소견을 보일 수도 있다³⁾. 가장 흔히 발생하는 중추신경계 증상인 무호흡이나 경련은 본 증례에서는 보이지 않았고, 경련의 원인이 되는 저나트륨혈증도 없었다.

심혈관계 증상으로 1972년 RSV 모세기관지염에 동반된 심근염이 처음 보고되었고, 이후 방실차단, 다소성 심방빈맥, 심방세동, 심방조동, 심실빈맥, 심실세동 등 여러 가지 형태의 부정맥이 보고되고 있다^{3,7)}. 이러한 경우에 심장성 쇼크나 심부전이 발생할 수 있고, 드물지만 심장눌림증(cardiac tamponade)이 동반되면 생명이 위험할 수 있다³⁾. 심근염이 있을 경우 troponin I나 NT-proBNP의 수치가 상승하고 심장초음파검사를 통해 심근 기능의 감소를 확인할 수 있다⁸⁾. 심근염 환자의 심근 조직검사에서 RSV가 확인되었고, 이로 인해 RSV의 직접적인 심근손상을 증명하였지만, troponin I나 NT-proBNP가 상승할 경우에 RSV의 직접적인 심근손상뿐만 아니라 폐실질의 심한 손상에 따른 이차적인 우심실의 부하도 고려하여야 한다^{6,9)}. 이러한 심혈관계 증상을 보이는 환아들은 중환자실에서 혈압 및 심박동을 관찰하면서 부정맥이 발생하는지 잘 살펴야 하고, 면역글로불린과 함께 심부전 증상에 대한 승압제나 이뇨제를 사용할 수 있다^{6,8)}. 면역글로불린은 2 g/kg의 고용량을 입원 초기에 투여하는 것이 심실 수축 기능 회복에 도움이 된다^{8,10)}. 본 증례에서도 troponin I와 NT-proBNP의 수치가 상승하였고, 심장초음파검사를 통해 우심실의 부하는 저명하지 않으면서 좌심실의 수축력 감소를 확인하여 심근염으로 진단하였다. 이후 면역글로불린 2 g/kg을 투여하였고, 심장 효소 수치와 좌심실 수축력이 정상으로 회복되었다.

RSV 감염에 동반된 간 수치 증가는 기계호흡 치료를 받은 환자의 46%–49%에서 보이고, 주로 입원 후 2–4일

에 최고치에 이른다^{11,12)}. ALT 수치가 3,000 IU/L까지 상승하면서 응고 장애를 동반한 보고도 있었고, 라이 증후군(Reye syndrome)으로 사망한 경우도 있었다^{11,13)}. 최근 Al-Maskari 등¹⁴⁾은 AST 수치 상승(9,000 IU/L), 응고 장애, 뇌증을 보인 전격성 간 기능부전이 RSV 감염에 동반된 증례를 보고하였고, 간이식 없이 회복되었다. 간 조직검사를 통해 RSV의 직접적인 간 침범을 확인할 수 있지만, 간 수치가 증가될 경우 심장 효소 수치의 증가처럼 심각한 폐 손상에 따른 이차적인 우심실 부전으로 인한 간 울혈 또는 허혈 손상도 고려하여야 한다^{6,15)}. 선천 심기형을 가진 환아에서 간 수치 상승이 80% 정도로 더 많이 관찰되는 것도 우심실 부전에 따른 간 울혈이 더 잘 발생하기 때문으로 생각된다³⁾. 본 증례에서는 입원 2일째 AST, ALT가 최고치를 보였고, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈은 입원 4–5일째 최고치를 보였다. 소아의 전격성 간염은 3세 이하의 연령에서, 혼수가 없는 경우 PT INR이 2.0 이상, 혼수가 동반된 경우 PT INR이 1.5 이상인 경우로 정의하고 있고, 본 증례도 PT INR이 3.51까지 상승되는 전격성 간염으로 진단하였다¹⁶⁾. 전격성 간염은 일부에서는 완전 회복이 가능하지만, 일부에서는 집중적인 내과적 치료에도 불구하고 PT 악화와 뇌증이 진행하므로 반드시 간 이식을 고려해야만 하는 위중한 질환이다¹⁴⁾. 다행히 본 증례의 환아는 뇌증의 증상을 보이지 않고 입원 5일 이후부터 혈액검사 소견이 호전을 보여 완전히 회복할 수 있었다.

본 증례의 환아는 기계 환기가 필요했던 심한 RSV 모세기관지염에서 급성 심근염과 전격성 간 기능부전이 발생하였다. 면역글로불린 사용 이후 심근염은 회복되었고, 전격성 간 기능부전에 동반된 뇌증이 진행하지 않아 응고 장애를 교정하면서 간이식 없이 간 기능부전도 회복되었다. 환아는 앞서 언급한 심한 RSV 감염의 위험인자인 미숙아였고, 선천 폐 기형을 가지고 있었다. 저자들은 본 증례와 같이 위험인자를 가진 RSV 감염의 경우에 폐외증상이 드물지 않게 동반될 수 있음을 확인하였다. 이러한 경우에 중환자실에 입원하여 혈압, 심장 리듬, 혈청 나트륨 수치, 간 기능 수치 등을 잘 관찰해야 할 것이다.

References

1. Staat MA. Respiratory syncytial virus infections in children. *Semin Respir Infect* 2002;17:15-20.
2. Checchia P. Identification and management of severe respiratory syncytial virus. *Am J Health Syst Pharm* 2008;

- 65(23 Suppl 8):S7-12.
3. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection: a systematic review. *Crit Care* 2006;10:R107.
4. Njoku DB, Kliegman RM. Atypical extrapulmonary presentations of severe respiratory syncytial virus infection requiring intensive care. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32:455-60.
5. Weisman L. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2 Suppl):S33-7.
6. Thorburn K, Hart CA. Think outside the box: extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection. *Crit Care* 2006;10:159.
7. Puchkov GF, Min'kovich BM. Respiratory syncytial infection in a child complicated by interstitial myocarditis with fatal outcome. *Arkh Patol* 1972;34:70-3.
8. Menchise A. Myocarditis in the setting of RSV bronchiolitis. *Fetal Pediatr Pathol* 2011;30:64-8.
9. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466-72.
10. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89:252-7.
11. Eisenhut M, Thorburn K. Hepatitis associated with severe respiratory syncytial virus-positive lower respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 2002;34:235.
12. Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2004;30:931-4.
13. Griffin N, Keeling JW, Tomlinson AH. Reye's syndrome associated with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1979;54:74-6.
14. Al-Maskari N, Mohsin J, Al-Maani A, Al-Macki N, Al-Ismaili S. Atypical presentations of respiratory syncytial virus infection: case series. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2016;16:e86-91.
15. Nadal D, Wunderli W, Meurmann O, Briner J, Hirsig J. Isolation of respiratory syncytial virus from liver tissue and extrahepatic biliary atresia material. *Scand J Infect Dis* 1990;22:91-3.
16. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.